

Resumen #744

Estudio comparativo entre atorvastatina y metformina sobre la actividad mitocondrial del complejo III hepático en síndrome metabólico experimental

¹Castillo TA, ¹Scribano MP, ¹Tarán M, ¹Balceda A, ²Mukdsi J, ¹Blencio S, ¹Moya M, ¹Baez MC

¹Cátedra de Física Biomédica FCM-UNC; ²Cátedra de Microscopía Electrónica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. INICSA/CONICET.

Persona que presenta:

Castillo TA, tomasaugustocastillo@gmail.com

Área:

Básica

Resumen:

Diversas investigaciones relacionan la inflamación y el estrés oxidativo (EO) como inductores de lesión hepática en patologías con riesgo de enfermedad cardiovascular, como el Síndrome Metabólico (SM). La producción de superóxido mitocondrial es un importante mediador de la injuria oxidativa celular, así mismo, el complejo III podría estar implicado como mediador en la generación y como blanco alternativo de óxido nítrico en la regulación de la respiración mitocondrial. Por lo tanto, la disfunción del complejo III generaría una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, perpetuando las lesiones generadas por EO en SM. Atorvastatina (Ator.), por sus efectos pleiotrópicos antioxidantes, y Metformina (Met.), por su acción sobre la cadena respiratoria, preservarían la funcionalidad del complejo III, manteniendo la homeostasis celular. OBJETIVO: Estudiar en un modelo experimental de SM la acción farmacológica de atorvastatina y metformina sobre actividad enzimática del complejo III.

Se utilizaron 40 ratas Wistar, machos, divididas en 5 grupos (n=8 cada uno): (A) Control, (B) SM, (C) SM+Ator., (D) SM+Met., (E) SM+Ator.+Met. El SM fue inducido a través de fructosa 10% diluida en agua de bebida durante 6 semanas; se administró 0,035 mg/día/rata de atorvastatina (equivalente 10 mg en humanos) y 1,78 mg/día/rata de metformina (equivalente 500 mg en humanos), durante 45 días, vía oral mediante sonda esofágica. Los procedimientos empleados en los animales fueron aprobados por el CICUAL. La actividad del complejo III (?M de ubiquinona/ min.mg de proteína) se cuantificó en pellet mitocondrial de hígado por espectrofotometría. Análisis estadístico: test de LSD Fisher, $p < 0.05$.

El análisis de la actividad enzimática del complejo III en el grupo (B) evidenció un incremento significativo ($0,03 \pm 0,002$) comparado con (A) ($0,02 \pm 0,0029$) ($p < 0,02$). Los grupos (C) ($0,01 \pm 0,0049$), (E) ($0,01 \pm 0,0033$) y (D) ($0,02 \pm 0,0034$) mostraron una disminución significativa de la actividad respecto a (B), (C y E vs. B) ($p < 0,01$) (D vs. B) ($p < 0,02$).

La administración de atorvastatina permitió una regresión del estado prooxidativo evidenciado por una restauración de actividad del complejo III, similar respuesta se observó en el grupo con metformina en cuanto a la actividad enzimática, ambos presentando diferencias significativas al grupo con SM. Por último, al administrar ambos fármacos combinados la actividad de dicho complejo se restituyó de igual manera, demostrando una acción beneficiosa de estos dos compuestos sobre la función mitocondrial.

Palabras Clave:

Síndrome metabólico, atorvastatina, metformina, mitocondrial, hígado

Comparative study between atorvastatin and metformin on the mitochondrial activity of hepatic complex III in experimental metabolic syndrome

¹Castillo TA, ¹Scribano MP, ¹Tarán M, ¹Balceda A, ²Mukdsi J, ¹Blencio S, ¹Moya M, ¹Baez MC

¹Cátedra de Física Biomédica FCM-UNC; ²Cátedra de Microscopía Electrónica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. INICSA/CONICET.

Persona que presenta:

Castillo TA, tomasaugustocastillo@gmail.com

Abstract:

Different research relates inflammation and oxidative stress as inducers of liver injury in pathologies with a risk of cardiovascular disease, such as Metabolic Syndrome (MS). The production of mitochondrial superoxide is an important mediator of cellular oxidative injury. Likewise, complex III could be involved as a mediator in the generation and as an alternative target of nitric oxide in the regulation of mitochondrial respiration. Therefore, the dysfunction of complex III would generate an overproduction of reactive oxygen and nitrogen species, perpetuating the lesions generated by oxidative stress in MS. Atorvastatin (Ator.), for its pleiotropic antioxidant effects, and Metformin (Met.), for its action on the respiratory chain, would preserve the functionality of complex III, maintaining cellular homeostasis. **OBJECTIVE:** To study the pharmacological action of atorvastatin and metformin on the enzymatic activity of complex III in an experimental MS model.

We used 40 male Wistar rats, divided in 5 groups (n = 8 each): (A) Control, (B) MS, (C) MS+Ator, (D) MS+Met., (E) MS+Ator.+Met. The MS was induced through 10% fructose diluted in drinking water for 6 weeks; 0.035 mg/day/rat of atorvastatin (equivalent to 10 mg in humans) and 1.78 mg/day/rat of metformin (equivalent 500 mg in humans) were administered orally for 45 days, using an esophageal tube. The procedures used in the animals were approved by the CICUAL. The activity of complex III (?M of ubiquinone / min.mg of protein) was quantified in liver mitochondrial pellet by spectrophotometry. Statistical analysis: Fisher LSD test, p <0.05.

The analysis of the enzymatic activity of complex III in group (B) showed a significant increase (0.03 ± 0.002) compared to (A) (0.02 ± 0.0029) (p <0.02). Groups (C) (0.01 ± 0.0049), (E) (0.01 ± 0.0033) and (D) (0.02 ± 0.0034) showed a significant decrease in activity with respect to (B), (C and E vs. B) (p <0.01) (D vs. B) (p <0.02).

The administration of atorvastatin allowed a regression of the pro-oxidative state evidenced by a restoration of the activity of complex III, a similar response was observed in the group with metformin in terms of enzymatic activity, both presenting significant differences to the group with MS. Finally, when both drugs were administered combined, the activity of said complex was restored in the same way, demonstrating a beneficial action of them upon mitochondrial function.

Keywords:

Metabolic Syndrome, atorvastatin, metformin, mitochondrial, liver.